



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>C07D 487/04, A61K 31/40, 31/425, C07D 517/04, 471/04, 498/04, C07F 9/6561 //</b> <b>(C07D 487/04, 209:00, 209:00) (C07D 517/04, 277:00, 209:00)</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 95/32970</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. December 1995 (07.12.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP95/02077</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 31. Mai 1995 (31.05.95)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 44 19 246.0      1. Juni 1994 (01.06.94)      DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>MERCKLE GMBH [DE/DE]; Ludwig-Merckle-Strasse 3, D-89143 Blaubeuren (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>LAUFER, Stefan [DE/DE]; Karlstrasse 65/2, D-89143 Blaubeuren (DE). STRIEGEL, Hans, Günther [DE/DE]; Wellerstrasse 95, D-89143 Blaubeuren (DE). DANNHARDT, Gerd [DE/DE]; Ruhesstrasse 17, D-55127 Mainz (DE).</b></p> <p>(74) Anwälte: <b>KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach &amp; Partner, Sternwartstrasse 4, D-81679 München (DE).</b></p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD, SZ, UG).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(54) Title: (a)-ANNELATED PYRROLE DERIVATIVES AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF</p> <p>(54) Bezeichnung: [a]-ANNELIERTE PYRROLDERIVATE UND DEREN ANWENDUNG IN DER PHARMAZIE</p> <p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"><div style="flex: 1;"><p>The present invention concerns heterocyclic compounds of general formula (I), wherein R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, B, a and X have the meanings indicated in the description. These compounds can be used for the treatment of rheumatic ailments and for the prevention of allergic illnesses.</p></div><div style="flex: 1; text-align: center;"><p style="text-align: right;">(I)</p></div></div> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft heterocyclische Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup> bis R<sup>7</sup>, B, a und X die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Diese Verbindungen sind zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und zur Prävention von allergisch induzierten Erkrankungen brauchbar.</p>		

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

[a]-ANNELIERTE PYRROLDERIVATE  
UND DEREN ANWENDUNG IN DER PHARMAZIE

---

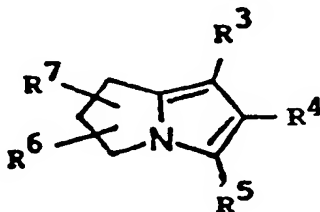
5 Die Erfindung betrifft Pyrrole, die an Bindung a anneliert sind, und deren Anwendung in der Pharmazie sowie pharmazeutische Mittel, welche diese Verbindungen enthalten.

Es ist bekannt, daß die Metabolisierung von Arachidonsäure auf  
10 zwei verschiedenen Wegen erfolgt. Beim Cyclooxygenase-Weg wird unter Einwirkung des Enzyms Cyclooxygenase die Arachidonsäure zu Prostaglandinen metabolisiert. Beim Lipxygenase-Weg wird die Arachidonsäure unter Einwirkung von Lipxygenasen zu den sogenannten Leukotrienen metabolisiert.

15 Die Prostaglandine sind an der Entstehung von Entzündung, Fieber und Schmerz beteiligt, während die Leukotriene bei der Entstehung von Asthma, Entzündungen und Allergien eine wichtige Rolle spielen. Zur Bekämpfung dieser Symptome werden häufig  
20 nicht-steroidale Antiphlogistika, wie Arylessigsäure-, 2-Arylpropionsäure- und Anthranilsäure-Derivate, eingesetzt. Diese Derivate hemmen die Cyclooxygenase und verhindern somit die Bildung der Prostaglandine aus Arachidonsäure. Die  
25 Anwendung derartiger Derivate ist jedoch aufgrund ihrer Nebenwirkungen nicht unbedenklich. Arzneimittel, welche die Lipxygenase hemmen, sind im Handel jedoch nicht erhältlich.

Die EP-A-397 175 beschreibt Pyrrolizinverbindungen der Formel:

30



35 worin zwei der Reste  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  unabhängig voneinander für H,  $C_5$ - $C_8$ -Cycloalkyl,  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl oder Aryl, das gegebenenfalls durch ein oder zwei Reste substituiert ist, die ausgewählt sind

unter Halogen, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenoxy, stehen und der dritte der Reste R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für CHO, CO<sub>2</sub>H, COSC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder A - X steht, wobei A eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkylengruppe oder eine

5 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenylengruppe bedeutet und X für CO<sub>2</sub>H, SO<sub>3</sub>H, CHO, OH oder SH steht. Diese Verbindungen sind Cyclooxygenase- und/oder Lipoxxygenasehemmer und daher bei der Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und zur Prävention von allergisch induzierten Erkrankungen brauchbar.

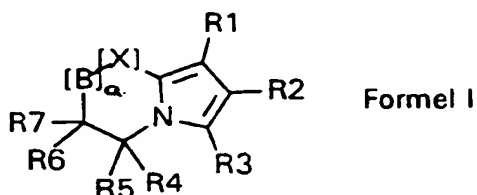
10

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte heterocyclische Verbindungen den oben beschriebenen Pyrrolizinverbindungen in ihrer Wirkung und insbesondere hinsichtlich der analgetischen Wirkkomponente überlegen sind

15 und außerdem cholesterolsenkende Wirkung besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind daher heterocyclische Verbindungen der Formel I:

20



25

worin

einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> für einen mono- oder

30 bicyclischen aromatischen heterocyclischen Rest, der mindestens ein Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatom aufweist und der gegebenenfalls mit einem Phenyl- oder Naphthylrest kondensiert und gegebenenfalls durch Halogen, CF<sub>3</sub>, Alkyl oder Alkoxy substituiert ist,

35 steht,

der zweite der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für ein Wasserstoffatom,  
einen Arylrest, der gegebenenfalls einen oder zwei  
Substituenten aufweist, die unter Halogen, Pseudohalogen,  
 $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH, Alkoxy,  $OCF_3$ , Alkyl und Aryloxy ausgewählt  
5 sind, oder einen mono- oder bicyclischen aromatischen  
heterocyclischen Rest, der mindestens ein Sauerstoff-,  
Stickstoff- und/oder Schwefelatom aufweist und der  
gegebenenfalls mit einem Phenyl- oder Naphthylrest  
kondensiert und gegebenenfalls durch Halogen,  $CF_3$ , Alkyl  
10 oder Alkoxy substituiert ist, steht und

der dritte der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für H, CHO,  $CO_2H$ ,  
 $COOAlkyl$ ,  $COSAlkyl$ ,  $COCO_2H$ ,  $COCO_2Alkyl$  oder A - Y steht,

15 A für  $C_1$ - $C_8$ -Alkylen oder  $C_2$ - $C_8$ -Alkenylen steht,

Y für  $CO_2H$ ,  $SO_3H$ ,  $OPO(OH)_2$ ,  $OP(OH)_2$ , eine Gruppe, die  
ein Säureequivalent darstellt,  $COO-Alkyl$ ,  $SO_2OAlkyl$ ,  
CHO, OH oder  $CONR^8R^9$  steht,

20  $R^8$  und  $R^9$ , die gleich oder verschieden sein können, für H,  
Alkyl, OH, Acyl,  $SO_2Alkyl$ , oder  $SO_2Phenyl$  stehen,  
wobei der Alkylrest der Sulfonylgruppe gegebenenfalls  
durch ein oder mehrere Halogenatome und der Arylrest  
25 gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogen-,  $C_1$ - $C_8$ -  
Alkyl- oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkoxyreste substituiert ist,

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$ , die gleich oder verschieden sein  
können, für H oder Alkyl stehen oder zwei der  
30 vicinalen Reste für eine chemische Bindung zwischen  
den beiden Ringatomen, an die sie gebunden sind,  
stehen und die beiden anderen die angegebenen  
Bedeutungen besitzen, oder zwei der geminalen Reste  
zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden  
35 sind, für eine Carbonylgruppe stehen,

X für  $\text{CH}_2$ , CO, O, S, SO,  $\text{SO}_2$  oder  $\text{NR}^{10}$  steht, wobei  $\text{R}^{10}$  für H, Alkyl oder Aryl, das gegebenenfalls durch Halogen,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -Alkyl oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ -Alkoxy substituiert ist, steht,

5

B für  $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$  steht, wobei  $\text{R}^{11}$  und  $\text{R}^{12}$ , die gleich oder verschieden sein können für H, Alkyl oder zusammen mit dem Kohlenstoff an den sie gebunden sind für eine Carbonylgruppe oder deren Thioanalog stehen,

10

a für 0, 1 oder 2 steht, und

deren optische Isomere, Salze und Ester.

15 Die pharmazeutisch verträglichen Salze können im vorliegenden Fall Säureadditions- oder Basenadditionssalze sein. Für Säureadditionssalze verwendet man anorganische Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder organische Säuren, wie Weinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure,  
20 Mandelsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure und dergleichen.

Zu Basenadditionssalzen zählen Salze der Verbindungen der Formel I mit anorganischen Basen, wie Natrium- oder  
25 Kaliumhydroxid oder mit organischen Basen, wie Mono-, Di- oder Triethanolamin.

Zu den Estern der Verbindungen der Formel I zählen insbesondere physiologisch leicht hydrolysierbare Ester, beispielsweise  
30 Alkyl-, Pivaloyloxymethyl-, Acetoxymethyl-, Phthalidyl-, Indanyl- und Methoxymethylester.

Der Ausdruck "Alkyl, Alkoxy etc." umfaßt geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, wie Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl,  
35 n-, i- oder t-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, n-Hexyl etc.

Soweit nicht anders angegeben, steht "Alkyl" vorzugsweise für

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl und besonders bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl.

5 "Aryl" steht vorzugsweise für Naphthyl und insbesondere für Phenyl.

Der Ausdruck "Halogenatom" umfaßt ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom und insbesondere ein Fluor- oder Chloratom.

10 "Pseudohalogen" steht insbesondere für CN, OCN, SCN oder N<sub>3</sub>.

"Alkylen" oder "Alkenylen" steht für geradkettige oder verzweigte Alkylen- oder Alkenylengruppen mit vorzugsweise 1 bis 6 bzw. 2 bis 6 und insbesondere 1 bis 4 bzw. 2 bis 4  
15 Kohlenstoffatomen. Die Alkylengruppe und insbesondere die Methylengruppe ist bevorzugt.

Eine ein Säureequivalent darstellende Gruppe ist insbesondere die Tetrazolylgruppe.

20 "Acyl" steht für RCO, wobei R vorzugsweise die oben für "Alkyl" und "Aryl" angegebenen Bedeutungen besitzt. Acetyl ist besonders bevorzugt.

Bei dem "aromatischen heterocyclischen Rest" handelt es sich  
25 insbesondere um einen 5- und 6-gliedrigen heterocyclischen Rest, der wie oben angegeben substituiert und kondensiert sein kann. Beispiele sind ein Thiophen-, Pyrrol-, Imidazol-, Thiazol-, Thiadiazol-, Furan-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyridin-, Pyrimidin-, Benzofuran- oder Chinolinrest. Wenn der  
30 Heterozyklus substituiert ist, sind 1, 2 oder 3 Substituenten vorhanden, die ausgewählt sind unter Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl und C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy. Bevorzugt ist ein Thiophen- oder halogen-, insbesondere chloresubstituierter Thiophenrest, ein Furan-, Pyridin-, Benzofuran- oder Chinolinrest.

35

Wenn einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> einen heterocyclischen Rest

oder einen substituierten Arylrest bedeutet, dann steht vorzugsweise  $R^2$  für einen derartigen Rest.

- Die Substituenten der Arylgruppe sind vorzugsweise ausgewählt unter Halogen, insbesondere Fluor oder Chlor,  $CF_3$ ,  $NO_2$  und Phenoxy. Wenn es sich bei der Arylgruppe um einen Phenylring handelt, befinden sich die Substituenten vorzugsweise in m- und/oder p-Stellung.
- 10 Wenn Y für  $CONR^8R^9$  steht, dann steht  $R^8$  vorzugsweise für ein Wasserstoffatom und  $R^9$  für ggf. halogensubstituiertes  $SO_2C_1-C_8$ -Alkyl oder gegebenenfalls  $C_1-C_8$ -Alkyl-substituiertes  $SO_2$ Phenyl, insbesondere  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $SO_2$ Phenyl oder  $SO_2$ Tolyl.
- 15 Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für den erwähnten heterocyclischen Rest steht und der zweite für Phenyl, durch ein bis drei Halogenatome substituiertes Phenyl, Thienyl oder halogensubstituiertes Thienyl steht.
- 20 Vorzugsweise steht der dritte der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  in 5-Position des Pyrrolizidingerüsts. Insbesondere steht  $R^3$  für A - Y.
- 25 Eine weiterhin bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der obigen Formel I, worin  $R^1$  für Phenyl steht,  $R^2$  für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht und  $R^3$  für A - Y steht, wobei A und Y die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.
- 30 Vorzugsweise stehen A für  $C_1-C_8$ -Alkylen und Y für  $CO_2H$ ,  $CO_2C_1-C_8$ -Alkyl,  $SO_3H$ ,  $SO_3C_1-C_8$ -Alkyl,  $CONR^8R^9$ ,  $COCO_2H$  oder  $COCO_2C_1-C_8$ -Alkyl und  $R^8$  und  $R^9$  stehen unabhängig voneinander für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl,  $SO_2$ Alkyl oder  $SO_2$ Phenyl, wobei der Alkylrest der Sulfonylgruppe gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome und der
- 35 Arylrest gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogen-,  $C_1-C_8$ -Alkyl- oder  $C_1-C_8$ -Alkoxyreste substituiert ist.



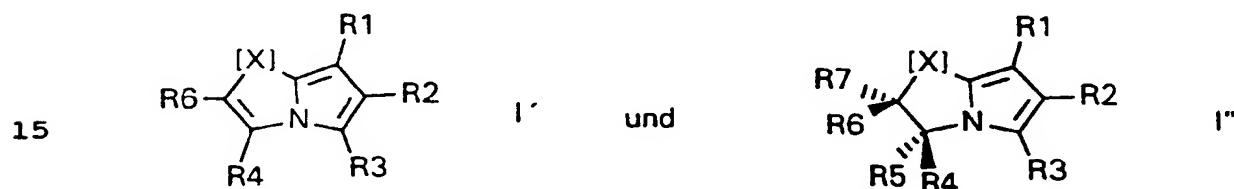
Besonders bevorzugt steht A - Y für  $\text{CH}_2\text{COOH}$  oder  $\text{CH}_2\text{CONHSO}_2\text{R}$ , wobei R für  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , Phenyl oder Toly1 steht.

X steht vorzugsweise für  $\text{CH}_2$  oder S.

5

B steht vorzugsweise für  $\text{CH}_2$ ; a steht vorzugsweise für O.

Eine Ausführungsform sind die Verbindungen der obigen Formel I, worin zwei der Reste  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^6$  bzw.  $\text{R}^5$  und  $\text{R}^7$  zusammen für eine chemische Bindung stehen oder worin die Reste  $\text{R}^4$  bis  $\text{R}^6$  für H oder Alkyl stehen. Diese Verbindungen besitzen die Formel:



Die Reste  $\text{R}^1$  bis  $\text{R}^7$  und X besitzen dabei die oben angegebenen Bedeutungen.

20

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform stehen in der Formel I"  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  für Alkyl und  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  für Wasserstoff wenn X für  $\text{CH}_2$  steht; und  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  für H und  $\text{R}^4$  und/oder  $\text{R}^5$  für Alkyl, wenn X für S steht.

25

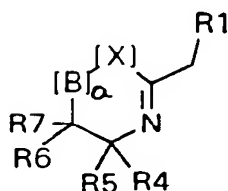
Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere (Enantiomere, Diastereomere) umfaßt.

30 Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt analog zu den in den Fig. 1a-c, 2, 3a, 3b, 4, 5a und 5b beschriebenen Verfahren. Diese Verfahren sind zum Teil in der EP-A-397 175 beschrieben; auf diese Publikation einschließlich der darin erwähnten Literaturzitate, wird hiermit Bezug genommen.

35

Ausgangsverbindungen für die Herstellung der erfindungsgemäßen

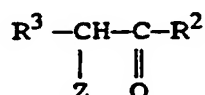
Verbindungen sind die Verbindungen der Formel II:



II

worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^4$  bis  $\text{R}^7$  und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Diese Verbindungen sind literaturbekannt oder sie werden analog zu bekannten Verfahren hergestellt, z.B. durch die in EP -A-397 175 beschriebenen ( $\text{X} = \text{CH}_2$ , CO) oder durch Umsetzung der von D- und L-Aminosäuren abgeleiteten Aminoalkohole, von Aminothiolen und von Diaminen mit den Imidestern entsprechend substituierter Carbonsäuren (Fig. 1b:A1/A2).

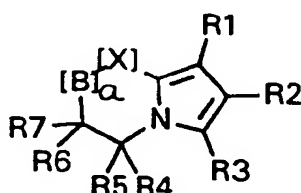
Die Verbindungen der Formel II werden mit den entsprechenden Verbindungen der Formel III



worin Z für Cl oder Br steht und  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die gewünschten Bedeutungen besitzen, umgesetzt, siehe Verfahren A. Die Verbindungen der Formel III sind ebenfalls literaturbekannt, teils kommerziell erhältlich oder sie werden analog zu bekannten Verfahren aus kommerziell erhältlichen Vorstufen hergestellt, beispielsweise werden entsprechende Acetophenone, Arylacetaldehyde oder Deoxybenzoine mit Brom behandelt oder entsprechende Arylverbindungen und aromatische heterocyclische Verbindungen mit Chloracetylchlorid/ $\text{AlCl}_3$  behandelt (vgl.: J.J. Riehl in C.R.Hebd. Seance Acad. Sci Ser. C (1957), 245, 1321-1322). Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel (z.B. Ethanol, Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran) in Gegenwart einer geeigneten Base (z.B.  $\text{NaHCO}_3$ , Triethylamin). Wenn X für O, S oder  $\text{NR}^{10}$  steht, erfolgt die Umsetzung

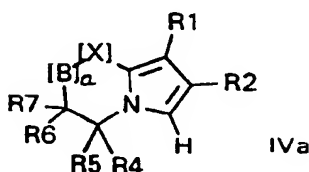
vorzugsweise in einem Ether oder aromatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Diethylether, Benzol oder Toluol, wobei in der Regel das quaternisierte Zwischenprodukt ausfällt. Dieses wird isoliert und in einem chlorierten Lösungsmittel, z.B.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , gelöst und mit einer Base, z.B. Triethylamin, behandelt.

Man erhält aus dieser Umsetzung die Verbindungen der Formel Ia:

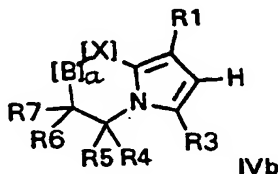


Ia

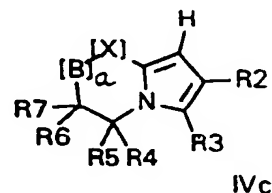
Wenn dabei mindestens einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für ein Wasserstoffatom steht, erhält man die Verbindungen der Formeln IVa bis IVc:



IVa



IVb



IVc

Je nach Stellung des Wasserstoffatoms leiten sich hiervon die  
30 Verbindungen der Reihe a, b oder c ab.

Diese Reaktion sowie die nachfolgend erwähnten Reaktionen sind in den Fig. 1a-c, 2, 3a, 3b, 4, 5a und 5b am Beispiel der Verbindungen der Reihe a skizziert. Analoges gilt für die  
35 Synthese und Derivatbildung der Verbindungen der Reihen b und c.

Zusätzlich zu dem in EP A-397 175 beschriebenen Verfahren (Verfahren A) findet zum Aufbau der Heterocyclen IVa, IVb und IVc mit  $X = O, S$  oder  $NR^{10}$  ein weiteres Verfahren (Verfahren B) Anwendung (Fig. 2): Ausgangspunkt dieses Verfahrens sind  
5 entsprechend substituierte 2-(5H)Furanone (VI), die aus Carbonsäuresalzen der Struktur V und den Halogenaldehyden und -ketonen der Struktur III hergestellt werden (Fig. 2), analog zu den in der Literatur beschriebenen Methoden (a: Rio, G. und Sekiz, B. Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 1491, 1495. b: Padwa, A.,  
10 Brookhart, T., Dehm, D. und Wubbels, G., J. Am. Chem. Soc. 1978, 100, 8247, 8259). Analog zu literaturbekannten Methoden werden diese in 1,5-Dihydro-2-pyrrolone (VII bzw. VIII) umgewandelt (c: Matsuda et al. Yakugaku Zasshi 95, [1975] 190, 194 (C.A. 83 [1975] 42 780; d: Rio, G. und Sekiz, B., s.o.).

15 Die Cyclisierung zum annelierten Heterocyclus führt - abhängig vom verwendeten Kondensationsreagenz und von der zweiten funktionellen Gruppe des im vorhergehenden Schritt eingeführten bifunktionellen Amins  $NH_2-CR_4R_5CR_6R_7-[B]_a-OH$  bzw.  $NH_2CH_2CH(OCH_3)_2$  -  
20 zu teilhydrierten (Formel I", Fig. 2: B1 /B2) bzw. zu dehydrierten Formen (Formel I', Fig. 2: B3, B4, B5).

Gewünschtenfalls wird dann in das heterocyclische Grundgerüst ein weiterer Substituent nach Methoden eingeführt, die dem  
25 Fachmann bekannt sind. Zu diesen Methoden zählen beispielsweise:

- a) Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einem Carbonsäurehalogenid  $HalOC-A'-COOAlkyl$ , worin  $A'$  für eine  
30 chemische Bindung,  $C_1-C_7$ -Alkylen oder  $C_2-C_7$ -Alkenylen steht und Hal für Cl oder Br steht. (Fig. 3a, Verfahren C/Variante A). Die erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer der Reste  $R^1, R^2$  und  $R^3$  für  $CO-A'-CO_2Alkyl$  steht, wird dann mit einem Reagens behandelt, das zur  
35 Reduktion der Carbonylgruppe zu einer  $CH_2$ -Gruppe geeignet ist, beispielsweise Hydrazin,  $NaCNBH_3$  oder Zink-Amalgam.

Die Umsetzung mit dem Carbonsäurehalogenid wird in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt. Die Reduktion mit Hydrazin erfolgt bevorzugt in einem hochsiedenden Alkohol, z.B. Diethylenglycol. Man erhält auf diese Weise die Verbindungen XVI.

- b) Die Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $A-CONR^8R^9$  steht, erfolgt ausgehend von dem entsprechenden aktivierten Derivat der Carbonsäure der Formel I, worin einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  oder  $R^3$  für  $ACO_2H$  steht, durch Umsetzung mit dem entsprechenden Sulfonamid, Hydroxylamin, Amin oder Amid (s. Fig. 3a, Formel XVIII,  $A = CH_2$ ). Geeignete aktivierte Carbonsäurederivate sind dem Fachmann bekannt, bevorzugt ist das Imidazolidderivat.

Die Umsetzung wird in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise einem Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer Base, beispielsweise Natriumhydrid, durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich, der von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels reicht. Zweckmäßigerweise wird die Umsetzung bei Raumtemperatur durchgeführt.

- c) Zur Einführung der besonders bevorzugten Gruppe  $CH_2CO_2H$  stehen mehrere Methoden zur Verfügung (siehe Fig. 3a, 3b und 4). Die erste Möglichkeit besteht darin, daß man eine Verbindung der Formel IV mit Oxalylchlorid umsetzt (Fig. 5b), wobei man eine Verbindung der Formel XI erhält, in der einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $COCO_2H$  steht. Diese Verbindung wird dann mit einem Reagens behandelt, das zur Reduktion der Ketocarbonylgruppe geeignet ist, beispielsweise Hydrazin,  $NaCNBH_3$  oder Zink-Amalgam. Bevorzugt ist die Reduktion mit Hydrazin unter den

Bedingungen einer Wolff-Kishner-Reduktion und insbesondere der Huang-Minlon-Variante davon (vgl. auch Punkt a) oben).

5 Eine weitere Möglichkeit besteht darin, eine Verbindung der Formel IV mit einem Diazoessigsäurealkylester zu einer Verbindung der Formel Ic umzusetzen, in der einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $\text{CH}_2\text{COOAlkyl}$  steht. Diese Verbindung wird dann gewünschtenfalls einer Esterspaltung zu der entsprechenden freien Carbonsäure unterworfen (Fig. 3a, 10 XVII).

Die Umsetzung mit dem Diazoessigester erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Xylol in Anwesenheit von Kupferpulver oder komplexen Kupfer-I-salzen oder Kupfer-II-salzen. Die Reaktion wird bei 15 erhöhter Temperatur durchgeführt, zweckmäßigerweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

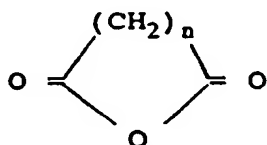
20 Eine weitere Möglichkeit besteht in der Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit Chloral zu einer Verbindung der Formel XIV und Behandlung der aktivierten Verbindung mit einem Dithionit, beispielsweise Natriumdithionit oder einem Sulfinat, z.B. Hydroxymethansulfinsäure-Natriumsalz, siehe Fig. 3, Verfahren E.

25 d) Die Einführung einer Formyl- oder Methylolgruppe in den Pyrrolring erfolgt durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit Phosphoroxychlorid/Dimethylformamid (siehe Fig. 3b). Die Umsetzung wird in einem inerten 30 Lösungsmittel, beispielsweise Benzol, Toluol oder Xylol, bei erhöhter Temperatur, zweckmäßigerweise am Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Man erhält eine Verbindung der Formel IX, worin einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für CHO steht. Diese Formylgruppe kann dann in 35 üblicher Weise, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, oder mit Natriumborhydrid in wässrig

alkalischer Lösung zu der entsprechenden Hydroxymethylverbindung XIX reduziert werden (Fig. 3b). Diese kann dann als Ausgangsmaterial für weitere Umsetzungen zur Einführung der gewünschten Gruppen dienen (Verfahren K, J; Fig. 3b),

Weiter kann die Formylgruppe in einer unter üblichen Bedingungen durchgeführten Wittig-Reaktion in eine entsprechende Alkenylengruppe unter Bildung der Verbindung X überführt werden (siehe Verbindung X in Fig. 3b). Diese wiederum kann gewünschtenfalls in üblicher Weise zu der entsprechenden Alkylenverbindung (XXIII, Fig. 4) hydriert werden.

- e) Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit einem Anhydrid der Formel:



$$n = 2 - 6$$

ergibt die entsprechenden Ketocarbonsäuren der Formel I, worin einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$  steht. Die Ketocarbonylgruppe kann mit dem bereits erwähnten Reagens zu einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe reduziert werden (siehe Fig. 3a, XI - XVI).

- f) Eine Carboxylgruppe kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IV mit n-Butyllithium in einem inerten Lösungsmittel bei tiefer Temperatur und anschließendes Durchleiten von  $\text{CO}_2$ -Gas durch die Lösung der gebildeten lithiumorganischen Verbindung eingeführt werden, man erhält Verbindungen der Formel XXII (siehe Verfahren L, Fig. 4).

35

- g) Aus Carbonsäuren können durch Veresterung Ester und aus Estern durch Esterspaltung Carbonsäuren in üblicher Weise

hergestellt werden.

Die Herstellung anderer erfindungsgemäßer Verbindungen erfolgt analog (Fig. 3a, 3b, 4), gegebenenfalls unter weiteren  
5 Umwandlungen, die dem Fachmann bekannt sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben sich als potente Cyclooxygenase- und/oder Lipoxxygenasehemmer erwiesen. Sie zeichnen sich durch eine starke analgetische Wirkung und durch  
10 eine gleichmäßige Hemmwirkung auf die Enzyme Cyclooxygenase (CO) und Lipoxxygenase (LO) ( $IC_{50}LO/IC_{50}CO \sim 1$ ). Sie sind daher bei der Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die mit einer Veränderung der Arachidonsäuremetabolisierung einhergehen. Insbesondere sind zu nennen Erkrankungen des rheumatischen  
15 Formenkreises und die Prävention von allergisch induzierten Erkrankungen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit wirksame Antiphlogistika, Analgetika, Antipyretika, Antiallergika dar und sind antibronchokonstriktorisch wirksam und daher zur Thromboseprophylaxe und zur Prophylaxe des  
20 anaphylaktischen und septischen Schocks sowie zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen, wie Psoriasis, Urtikaria, akute und chronische Exantheme allergischer und nicht-allergischer Genese brauchbar. Außerdem sind sie zur Behandlung von  
Hypercholesterinämie brauchbar.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder als einzelne therapeutische Wirkstoffe oder als Mischungen mit anderen therapeutischen Wirkstoffen verabreicht werden: Sie können als solche verabreicht werden, im allgemeinen werden sie jedoch in  
30 Form pharmazeutischer Mittel verabreicht, das heißt, als Mischungen der Wirkstoffe mit geeigneten pharmazeutischen Trägern oder Verdünnungsmitteln. Die Verbindungen oder Mittel können oral oder parenteral verabreicht werden, vorzugsweise werden sie jedoch in oralen Dosierungsformen gegeben.

35 Die Art des pharmazeutischen Mittels und des pharmazeutischen Trägers bzw. Verdünnungsmittels hängt von der gewünschten



Verabreichungsart ab. Orale Mittel können beispielsweise als Tabletten oder Kapseln vorliegen und können übliche Exzipienzien enthalten, wie Bindemittel (z.B. Sirup Akazia, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin), Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talcum, Polyethylenglykol oder Siliciumdioxid), disintegrierende Mittel (z.B. Stärke) oder Netzmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat). Orale flüssige Präparate können in Form wäßriger oder ölig

5 Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen, Elixieren oder Sprays usw. vorliegen oder können als Trockenpulver zur Rekonstitution mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vorliegen. Derartige flüssige Präparate können übliche Additive, beispielsweise Suspendiermittel, Geschmacksstoffe,

10 Verdünnungsmittel oder Emulgatoren, enthalten. Für die parenterale Verabreichung kann man Lösungen oder Suspensionen mit üblichen pharmazeutischen Trägern einsetzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen oder Mittel können an ein Säugetier (Mensch und Tier) in Dosen von etwa 0,5 mg bis etwa 100 mg pro kg Körpergewicht pro Tag verabreicht werden. Sie können in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen verabreicht werden.

20

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich anhand der Hemmung der 5-Lipoxygenase oder der Cyclooxygenase bestimmen. Die Untersuchungen wurden nach Dannhardt et al., J. Pharm. Pharmacol. 1992, 44:419-424 durchgeführt. Das Wirkungsspektrum der Verbindungen wurde außerdem anhand folgender Tests untersucht:

25 30

- 1) Phenylchinon-Writhing-Test an der Maus p.o., S. Irwin, Psychopharmacologia, 13:222-257, 1968;
- 35 2) Formalin-Analgesic-Test an der Maus p.o., B. Rubin et al., Endocrinol., 49:429-439, 1951;

- 3) Hemmung der Arachidonsäure-induzierten  
Plättchenaggregation, V. Bertele et al., Science 220:517-  
519 (1983);
- 5 4) Entzündungshemmung am Rattenpfotenödem, C.A. Winter et  
al., Proc. Exper. Biol. Med., 111:544-547 (1962);
- 5) Trachealrelaxierung am Meerschweinchen, F.P. Luduena et  
al., Arch. Int. Pharmacodyn., 111:392-400, 1957;
- 10 6) Cholesterinsenkende Wirkung an der Maus, C.E. Day et al.,  
Atherosclerosis Drug Discovery, Edit. Charles E. Day,  
Plenum Publishing Corp., New York, 1976, 231-249.
- 15 Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben:

Tab. 1. : Pharmakologische Wirkung

Verbindung <sup>1)</sup>	Testmodelle						
	IC50 LO/CO	1	2	3	4	5	6
1	4x10 <sup>-7</sup> /2x10 <sup>-7</sup>	x	x	x		x	
8		x		x		x	
9		x	x	x			
10				x			x
11				x	x	x	
12				x			x
6	4x10 <sup>-8</sup> /x8.10 <sup>-7</sup>						
14							x

1) Nr. des Beispiels

Es wurde gefunden, daß die Verbindung des Beispiels 1 ( $R_2 = 5$ -Chlor-2-thienyl) gegenüber dem entsprechenden 4-Chlorphenylderivat in vivo 10mal stärker analgetisch wirksam ist. Im Formalin-Analgesie-Modell der Maus ergibt sich eine MED  
5 von 10 mg/kg im Vergleich zu 100 mg/kg.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert. Die IR-Spektren kristalliner Substanzen wurden als KBr-Preßlinge aufgenommen,  
10 die öligeren Substanzen als Film. Die NMR-Spektren sind, sofern nicht anders vermerkt, 200 MHz-Spektren, aufgenommen in  $CDCl_3$  mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard. Die IR-Spektren sind in  $cm^{-1}$  und die NMR-Spektren in  $\delta$  (ppm) angegeben.

15

### Beispiele

Allgemeine Herstellungsvorschrift für heteroarylsubstituierte [a]-bzw. [1,2]-anneliert Pyrrole (Pyrrolo[1,2-a]pyrrole = Pyrrolizine, Pyrrolo[1,2-a]pyridine = Indolizine, Pyrrolo[1,2-a]azepine)  
20

Zu einer Lösung von 20 mmol  $\omega$ -Bromacetylverbindung in 100 ml Methylenchlorid werden 20 mmol des entsprechenden cyclischen Imin-Derivates in 50 ml Methylenchlorid rasch zugetropft und  
25 bei Raumtemperatur 4 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Anschließend gibt man 30 ml 5%ige wäßrige  $NaHCO_3$ -Lösung zu und rührt intensiv weitere 4 Stunden. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wird die organische Phase abgetrennt, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und unter vermindertem Druck verdampft. Der  
30 Rückstand wird mit Methanol zur Kristallisation gebracht und gegebenenfalls aus Methanol umkristallisiert.

Allgemeine Herstellungsvorschrift für heteroarylsubstituierte [a]-bzw. [1,2]-annelierte Pyrrol-5-yl-oxoessigsäuren  
35

Zu einer Lösung von 1,4 mmol Oxalsäureethylesterchlorid in

20 ml trockenem Methylenchlorid werden unter Rühren 1,3 mmol entsprechend substituierten annelierten Pyrrols, gelöst in 20 ml trockenem Methylenchlorid, unter Rühren zugetropft und 20 Minuten gerührt. Nach vorsichtigem Zusatz von 40 ml Wasser wird die organische Phase abgetrennt und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Der nach Abzug des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in 20 ml Diisopropylether suspendiert, abgesaugt und noch zwei mal mit je 5 ml Diisopropylether nachgewaschen.

**10 Allgemeine Herstellungsvorschrift für heteroarylsubstituierte [a]- bzw. [1,2]-annelierte Pyrrol-5-yl-essigsäuren**

2 mmol des entsprechenden Oxoesterderivates werden mit 2 ml Diethylenglykol und 1,5 ml 80%igem Hydrazinderivat versetzt und 30 Minuten bei 60°C gerührt. Anschließend werden 2,1 g Kaliumhydroxid zugesetzt und das Reaktionsgemisch wird unter Rühren zwei Stunden auf 140°C erhitzt.

Das noch warme Gemisch wird auf 20 ml Eiswasser gegeben und mit verdünnter Phosphorsäure auf pH = 3 - 4 gebracht, wobei sich das Rohprodukt fest abscheidet. Man saugt ab, wäscht mehrfach mit Wasser nach, trocknet im Vacuum und wäscht anschließend mehrfach mit wenig Diisopropylether.

**25 Allgemeine Herstellungsvorschrift für N-sulfonylierte [a]-bzw. [1,2]-annelierte Heteroarylpyrrolcarbonsäureamide**

**Mischung A:**

2,6 mmol der betreffenden Pyrrolcarbonsäure werden mit 5 mmol Carbonyldiimidazol in 25 ml trockenem Tetrahydrofuran 1h bei Raumtemperatur gerührt.

**Mischung B:**

3 mmol des entsprechend substituierten Sulfonamids werden unter Argon-Atmosphäre in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,3 mmol Natriumhydrid (Mineralölsuspension) versetzt und 1h bei Raumtemperatur gerührt.

Mischung B wird unter Argon-Atmosphäre zu Mischung A gegeben und 40 h gerührt. Die Suspension wird auf 40 ml Eiswasser gegossen, mit verdünnter Phosphorsäure auf pH = 4 gebracht und mit Diethylether mehrfach extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Abziehen des Lösungsmittels, wird der verbleibende Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Die Synthese von 5,7-(hetero)arylsubstituierten Pyrrolizinen erfolgte analog EP-A-397 175.

Die entsprechenden Bromaldehyde wurden analog Riehl, J.J., C.R. Hebd. Seance, Acad. Sci. Ser. C, (1957), 245, S 1321 - 1322 hergestellt aus

- |    |                              |  |
|----|------------------------------|--|
| 15 | 2-Pyridylacetaldehyd         | Leaver et al., J.Chem. Soc.[1963]6053.   |
|    | 4-Pyridylacetaldehyd         | Julia et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 [1978] 1646-1650.                             |
| 20 | 3-Pyridylacetaldehyd         | Hey, Williams, J. Chem. Soc. [1950]1678.   |
| 25 | 2-Chinolinylacetaldehyd      | analog Methode von Leaver et al. s.o. für 2-Pyridylacetaldehyd                           |
|    | 3-Indolylacetaldehyd         | Plieninger, Weist; Chem. Ber. <u>89</u> , 2783 [1956] Chem. Ber. <u>88</u> , 1956 [1955] |
| 30 | 2-N-Methylpyrrolacetaldehyd  | Hess, Merck, Uibig, Chem. Ber. <u>48</u> , 1894 [1915]                                   |
|    | 5-Chlor-2-thienylacetaldehyd | Mason, Nord; J. Org. Chem. <u>16</u> , [1951] 1869-1871                                  |
| 35 | 2-Furanylacetaldehyd         | Reichstein, Chem. Ber. <u>63</u> , [1930]749-753   |

20

Die Einführung der A-Y-Reste in Position 6 erfolgt wieder analog EP-A-397 175.

Die erhaltenen Zwischenverbindungen und Endverbindungen sind in  
5 den nachfolgenden Tabellen 2 und 4 angegeben. Ihre  
physikalischen Daten folgen in den Tabellen 3 und 5.

10

15

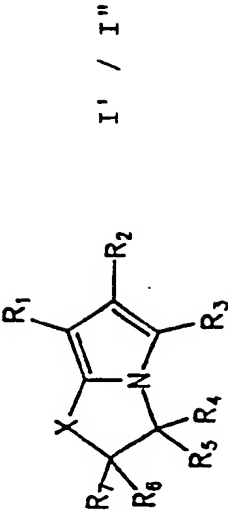


Tabelle 2:  
Referenzbeispiele

Referenz- beispiel-Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	X
1	Ph	5-Cl-2-thienyl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
2	Ph	5-Cl-2-thienyl	COCO <sub>2</sub> Et	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
3	Ph	3-thienyl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
4	Ph	3-thienyl	COCO <sub>2</sub> Et	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
5	Ph	2-benzofuranyl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
6	Ph	2-benzofuranyl	COCO <sub>2</sub> Et	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
7	Ph	2-furanyl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
8	Ph	2-furanyl	COCO <sub>2</sub> Et	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
9	5-Cl-2-thienyl	4-Cl-Ph	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
10	5-Cl-2-thienyl	4-Cl-Ph	COCO <sub>2</sub> Et	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
11	Ph	2-Chinoliny	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
12	Ph	2-Chinoliny	COCO <sub>2</sub> Et	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
13	Ph	4-pyridyl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
14	Ph	4-pyridyl	COCO <sub>2</sub> Et	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
15	Ph	5-Cl-2-thienyl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
16	Ph	5-Cl-2-thienyl	COCO <sub>2</sub> Et	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
17	Ph	H	COCO <sub>2</sub> Et	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
18	Ph	CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	5-Cl-2-thienyl	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>
19 <sup>1)</sup>	Ph	5-Cl-2-thienyl	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>
20 <sup>1)</sup>	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub>

1) Verbindung der Formel I'

Tabelle 3

5	Verbindung des Referenzbeispiels-Nr.	
	1	<p>Schmp.: Öl</p> <p>IR: 2950, 1656, 1596, 1444, 1414, 1382, 792, 759, 697</p> <p>NMR: 7,29-7,17(m, 5H, arom); 6,71(s, 1H, N-CH-); 6,70 (AB, J = 3,5, =CH-); 6,49 (AB, J = 3,5, =CH-); 3,72(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N); 2,75(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 1,27(s, 6H, -CH<sub>3</sub>)</p>
	2	<p>Schmp.: 133,0°C</p> <p>IR: 2955, 1736, 1619, 1467, 1426, 1373, 1241, 1179, 1049, 701</p> <p>NMR: 7,26-7,10(m, 5H, arom); 6,82 (AB, J = 3,7, -CH =); 6,77 (AB, J = 3,7, -CH =); 4,22(s, 2H, -CH<sub>2</sub>N-); 3,87(q, 2H, J = 7,0, ethyl); 2,82(s, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 7,31(s, 6H, -CH<sub>2</sub>); 1,19(t, 3H, J = 7,0, ethyl)</p>
10	3	<p>Schmp.: Öl</p> <p>IR: 2945, 1597, 1551, 1460, 1416, 1363, 1156, 757, 696</p> <p>NMR: 7,27-7,17(m, 5H, arom.); 6,97(s, 1H,); 6,95(s, 1H,); 6,72(s, 1H, =CH-N-); 3,73(s, 2H, -CH<sub>2</sub>N-); 2,78(s, 2H, pyr.); 1,28(s, 6H, -CH<sub>3</sub>)</p>



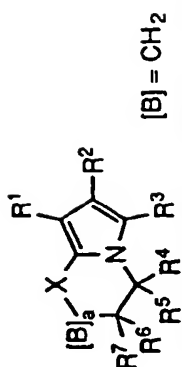
4	<p>Schmp.: 136,4°C</p> <p>IR: 2950, 1732, 1609, 1450, 1420, 1249, 1132, 1062, 743</p> <p>NMR: 7,26-6,88(m,8H, arom = ABX-thienyl); 4,23(s,2H,-CH<sub>2</sub>-N-); 3,75(q,2H,J = 7,0,ethyl); 2,85(s,2H,pyr); 1,32(s,6H,-CH<sub>3</sub>); 1,12(t,3H,J = 7,0)</p>
5	<p>Schmp.: 145,2°C</p> <p>IR: 2945, 1601, 1462, 1276, 1249, 1162, 970, 790, 740, 698</p> <p>NMR: 7,4-7,11(m,10H,arom.benzofuran); 6,31 (d,1H, =CH-N,J = 0,76Hz); 3,77(s,2H,-CH<sub>2</sub>-N-); 2,74(s,2H,-CH<sub>2</sub>-); 1,28(s,6H,-CH<sub>3</sub>)</p>
6	<p>Schmp.: 161°C</p> <p>IR: 2950, 1625, 1739, 1451, 1423, 1370, 1306, 1241, 1199, 1060</p> <p>NMR: 7,53-7,17 (m,9H, arom, benzofuran); 6,58(d,1H, J = 0,75Hz; 4,23(s,2H,-CH<sub>2</sub>-N); 3,65(q,2H,J = 7,2 Hz, ethyl); 2,83 (s,2H, -CH<sub>2</sub>-) 1,33(s,6H,-CH<sub>3</sub>); 0,98 (t,3H, J = 7,2 Hz, ethyl)</p>
7	<p>Schmp. 107,7</p> <p>IR: 2940, 1600, 1478, 1368, 1176, 1008, 968, 753, 721, 698</p> <p>NMR: 7,33-7,17(m,6H,arom, =CH-O); 6,88 (s,1H=CH-N-);6,30(dd,1H, J = 1,8 Hz); 6,01 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 3,73 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-), 2,74(s,2H,-CH<sub>2</sub>- pyr.); 1,29(s,6H,-CH<sub>3</sub>)</p>

8	<p>Schmp. 129°C</p> <p>IR: 2975, 1719, 1616, 1443, 1262, 1181, 1062, 757, 692</p> <p>NMR: 7,43-7,10(m,6H,arom = CH-O));  6,41(dd,1H,J = 1,9,);6,23(d,1H,J = 3,2); 4,21(s,2H, -CH<sub>2</sub>N-);  3,95(q,2H,J = 7,1, ethyl); 2,84(s,2H,CH<sub>2</sub>pyr); 1,32(s,6H,-CH<sub>3</sub>);  1,15(t,3H,J = 7,1, ethyl)</p>
9	<p>Schmp. 83°C</p>
10	<p>Schmp. 183°C</p>
11	<p>Schmp. Öl</p> <p>NMR: 8,30-8,05(m,3H,Chinolinyll); 7,95-7,7(m,2H);  7,65-7,25(m,6H,) 6,95(s,1H, Pyrrol); 3,88(s,2H,CH<sub>2</sub>);  2,94(s;2H,CH<sub>2</sub>); 1,31(s,6H,2CH<sub>3</sub>)</p>
12	<p>Schmp. 153°C</p> <p>IR: 1740</p> <p>NMR: 8,35-8,15 (m,3H, Chinolin), 8,0-7,3(m, 8H,  Phenyl + 3HCh(inolin); 4,87(s;2H,CH<sub>2</sub>),312(q,2H,OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>);  2,95(s;2H,CH<sub>2</sub>); 1,36(s 6H,2CH<sub>3</sub>); 0,79(t,3H,CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)</p>

5

13	<p>Schmp. Öl</p> <p>NMR: 8,8-8,55 (m,2H, AA', Pyridyl); 7,8-7,3(m,7H, BB' Pyridyl + Ar) 6,8(s,1H, Pyrrol-H), 3,82(s,2H,CH<sub>2</sub>)2,85(s,2H, CH<sub>2</sub>); 1,30(6H,s,2CH<sub>3</sub>)</p>
14	<p>Schmp. 152°C</p> <p>IR: 1736 (C=O)</p> <p>NMR: 0,8(t,3H, J = 6,7Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>),1,37(s,6H,2CH<sub>3</sub>); 2,95(s,2H,CH<sub>2</sub>), 3,12 (q,2H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,36 (s,2H, CH<sub>2</sub>); 9,05-8,75(m,2H,AA');8,0-7,1(m,7H,BB' + Ar)</p>
15	<p>Schmp. 80,3°C</p> <p>IR: 2995, 1550, 1447, 1380, 1157, 1062, 986, 786, 758, 694</p> <p>NMR: 7,30-7,15(m,5H,arom); 6,68(d,AB,1H, J = 4,0, thienyl); 6,47 (d,AB,1H, thienyl) (6,67(s,1H,-N-CH=); 3,74(s,2H,-CH<sub>2</sub>-N); 2,73(s,2H,-CH<sub>2</sub>pyr);</p>
16	<p>Schmp.: 126,8</p> <p>IR: C=O; 1750, 1629</p> <p>NMR: 7,31-7,09 (m, 5H, arom); 6,81 - 6,76(AB,2H, J = 3,7,- CH=CH-) 4,23(s,2H,-CH<sub>2</sub>-N-); 3,87(q,2H,J = 7,2, ethylester); 2,79 (s,2H, CH<sub>2</sub>)</p>

17	<p>Schmp.: 142°C</p> <p>NMR: 7,3 - 7,1 (m, 5H, Arn); 6,70 (H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> = 3,3), 6,49 (H<sub>B</sub>; J<sub>AB</sub> = 3,39) 6,66 (s, 1H, Pyrrol H); 4,07 (t, 2H; CH<sub>2</sub>), 3,04 (t; 2H; CH<sub>2</sub>), 2,60 (q, 2H, CH<sub>2</sub>)</p>
18	<p>Schmp. 126°C</p> <p>IR: 1660, 1706, (C=O)</p> <p>NMR: 8,7-8,5 (2H, Ar); 8,5-8,35 (3H; Ar); 6,82 (H<sub>A</sub>, J<sub>AB</sub> = 3,76 Hz); 6,76 (H<sub>B</sub>, J<sub>AB</sub> = 3,75 Hz); 5,08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,67 (quint., 2H, CH<sub>2</sub>); 3,53 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,33 (t, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,95 (quint., 2H, CH<sub>2</sub>).</p>
19	<p>NMR: 7,24-7,06 (m, 5H, Ar); 7,16 (s, 1H); 6,80, 6,62 (AB, J = 3,8 Hz, Thiophen-H); 6,31 (9,1H, J = 0,8 Hz); 2,40 (d, 3H, J = 0,8 Hz)</p>
20	<p>NMR: 7,26-7,03 (m, 5H, Ar); 6,80, 6,62 (AB, J = 3,8 Hz, Thiophen-H); 6,30 (q, 1H, J = 0,8 Hz); 3,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,62 q, 2H, 6,8 Hz); 2,38 (d, 3H, 0,8 Hz); 1,12 (t, 3H, J = 6,8 Hz)</p>

Tabelle 4  
Endverbindungen

Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	X	a
1	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
2	Ph	3-thienyl	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
3	Ph	2-benzofuranyl	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
4	Ph	2-furanyl	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
5	5-Cl-2-thienyl	4-Cl-ph	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
6	Ph	2-chinoliny	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
7	Ph	4-pyridyl	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
8	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
9	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH <sub>2</sub> -CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
10	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH <sub>2</sub> -CONHTosyl	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
11	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH <sub>2</sub> -CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
12	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH <sub>2</sub> -CONHTosyl	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
13	Ph	5-Cl-2-thienyl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	0
14	Ph	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H	5-Cl-2-thienyl	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	0
15	Ph	5-Cl-2-thienyl	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub>	0
16	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	-	H	-	S	0
17	Ph	5-Cl-2-thienyl	CH <sub>2</sub> -CONHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	H	-	S	0

Tabelle 5

5

10

Verbindung des Beispiels Nr.	
1	<p>Schmp.: 164°C</p> <p>IR: 2920, 1706, 1599, 1441, 1417, 1250, 1222, 1056, 802, 694</p> <p>NMR: 7,24-7,12(m, 5H, arom.); 6,80, 6,62 (AB, 3,8 Hz, Thiophen), 3,73 (s,2H, -CH<sub>2</sub>N-); 3,67(s,2H, -CH<sub>2</sub>-C=O); 2,83(s,2H,-CH<sub>2</sub>-); 1,28(s,6H,-CH<sub>3</sub>)</p>
2	<p>Schmp. : 157,2 °C</p> <p>IR: : 2950, 1700 , 1598, 1447, 1412, 1307, 1270, 1224, 790, 685</p> <p>NMR: 7,26-7,08 (m, 7H, arom. ABX-thienyl); 6,83 (dd.ABX, 1H, Thienyl); 3,76 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-); 3,64 (s,2H,-CH<sub>2</sub>-CO-); 2,85 (s,2H, -CH<sub>2</sub>-); 1,30 (0,6H, -CH<sub>3</sub>)</p>
3	<p>Schmp. :153,6 °C</p> <p>IR: 2950, 1707, 1600, 1451, 1416, 1251, 1217, 1163, 746, 696</p> <p>NMR: ,48-7,15(m,9H,arom. benzofuran); 6,43(d,1H, J=0,6Hz CH=C-O); 3,89(s,2H,-CH<sub>2</sub>-N-); 3,75(s,2H,-CH<sub>2</sub>-C=O); 2,81(s,2H, -CH<sub>2</sub>-pyr); 1,29(s,6H,-CH<sub>3</sub>)</p>

4	<p>Schmp.: 164 °C</p> <p>IR: 3425, 2950, 1702, 1600, 1446, 1289, 1174, 1008, 758, 697</p> <p>NMR: 7,37-7,10(m,6H,arom + =CH-O-); 6,37(dd, 1H, J = 1,9); 6,13 (d', 1H, J = 3,4)</p> <p>3,75 (s,2H, ); 3,73(s,2H,); 2,81 (s,2H, d); 1,28(5,6H, -CH<sub>3</sub>)</p>
5	<p>Schmp.: 167°C</p> <p>IR: 1700 (C = O)</p>
6	<p>Schmp.: 173°C</p> <p>IR: 1703</p> <p>NMR: 8,25-8,0 (m,3H, chinol.); 7,9-7,2 (m,8H,2Ar); 3,85 (s; 2H, CH<sub>2</sub>); 3,78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,30s,6H, 2CH<sub>3</sub>); 12,0 (b, COOH)</p>
7	<p>Schmp. : 164 °C</p> <p>IR: 1702 (C = O)</p> <p>NMR: 8,8-8,55 (m,2H AA'-Pyridyl), 7,8-7,3 (m,7H,BB'-Ar) 3,74(s,4H, CH<sub>2</sub>COO + CH<sub>2</sub>); 2,78 (s,2H, CH<sub>2</sub>); 1,28(6H,s,2CH<sub>3</sub>) 11,5 (b, 6,14, COOH)</p>

8	<p>Schmp.: 137,6°C</p> <p>IR: 2950, 1708, 1599, 1557, 1445, 1412, 1284, 1218, 801, 693, (C=O : 1720)</p> <p>NMR: 7,26-7,15 (m, 5H, arom.) ; 6,79 + 6,61 (AB, 2H, J=3,7, -CH=CH-); 3,76 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-); 3,65 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>C=O); 2,81 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>); 1,61 (q, 4H, J=7,3, ethyl); 0,39 (t, 6H, J=7,3, ethyl)</p>
9	<p>Schmp.: 140-142°C</p> <p>IR: 3260 (-NH-), 1722 (-C=O), 1437 (-SO<sub>2</sub>-) 1327, 1113</p> <p>NMR: 7,4-7,1 (m, 5H, Ar); 6,82/6,55 (AB-System, J<sub>AB</sub> = 3,8 Hz 3,72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,21 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,82 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,619 (q, 4H, 2-CH<sub>2</sub>, J=7,4 Hz; 0,899 (t, 6H, J=7,4 Hz, 2CH<sub>3</sub>-)</p>
10	<p>Schmp.: 158 - 160°C</p> <p>IR: 3225 (-NH-), 1721 (-C=O); 1432, 1184, 1084 (-SO<sub>2</sub>)</p> <p>NMR: 8,02 (b, 1H; NH-); 7,9-7,8 (m; 2H; AA') 7,4-7,1 (m = 7H, Ar + BB'); 6,740/6,446 (AB, 2H, J<sub>AB</sub>=3,7 Hz); 3,58 (s, 4H, 2-CH<sub>2</sub>); 2,79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,45 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 1,57 (q, 4H; 2CH<sub>2</sub>); 0,861 (t, 6H, 2CH<sub>3</sub>)</p>
11	<p>Schmp.: 163 °C</p> <p>IR: 3220, 2950, 1721, 1432, 1395, 1341, 1176, 1113, 971, 878</p> <p>NMR: 7,31-7,14 (m, 5H, arom.); 6,83 + 6,56 (AB, 2H, J=3,7 Hz--CHCH-); 3,72 (s, 2H, ); 3,69 (s, 2H); 3,44 (s, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,84 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 1,30 (s, 6H, -CH<sub>3</sub>)</p>

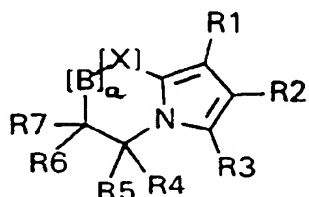


12	<p>Schmp.: 188°C</p> <p>IR: 3235 (-NH-), 1725 (-C=O), 1442, 1166, 1083 (SO<sub>2</sub>-)</p> <p>NMR: 8,1(b,1H,-NH), 7,9-7,8(m,2H,AA',Ar), 7,4-7,1(m,7H,Ar + BB')</p> <p>6,74, 2,82(s,2H, CH<sub>2</sub>); 2,29-2,41(m,2H,CH<sub>2</sub>-COOH)</p> <p>(6,45(AB,JAB=3,75Hz); 3,58(s;2H,CH<sub>2</sub>); 3,56(s,2H,CH<sub>2</sub>)</p> <p>2,80(s,2H,CH<sub>2</sub>),2,45(s,3H,Ar-CH<sub>3</sub>);1,25(5,6H;2CH<sub>3</sub>)</p>
13	<p>Schmp. 199°C</p> <p>IR: 1704 (C = O)</p> <p>NMR: 7,23-7,11(m,5H,Ar); 6,80 / 6,61(AB,2H,J=3,8Hz, thien.);</p> <p>3,71(s,2H, CH<sub>2</sub>); 3,06(t,2H, CH<sub>2</sub>, J=6,7 Hz), 2,79 (s,2H, CH<sub>2</sub>),</p> <p>2,36(t,2H,J=6,8Hz, CH<sub>2</sub>); 1,24 (s, 6H, 2 CH<sub>3</sub>)</p>
14	<p>Schmp.: 123°C</p> <p>IR: 1700 (C = O)</p> <p>NMR: 7,3-7,15(m, 5H; Ph); 6,70 (H<sub>A</sub>, 1H, J<sub>AB</sub> = 3,5 Hz), 6,50 (H<sub>B</sub>,</p> <p>1H, J<sub>AB</sub> = 3,5 Hz) 3,65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,88 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,49/2,45 (2</p> <p>quin. 4H, 2CH<sub>2</sub>) 2,35 (t,2H, CH<sub>2</sub>), 2,14 (t, 2H; CH<sub>2</sub>); 1,77 (quin. 2H,</p> <p>CH<sub>2</sub></p>
15	<p>IR: 1703 (C=O)</p> <p>NMR: 7,20-7,08 (m, 5H, arom.); 6,80, 6,62 (AB, 3,8 Hz, Thiophen);</p> <p>2,31-2,64 (m, 4H, C-2 und CH<sub>2</sub>-COOH); 2,70-3,10 (m, 4H, C-1 und</p> <p>Py-CH<sub>2</sub>); 3,91 (t, 2H, J = 7 Hz, C -3)</p>

16	NMR: 7,21-7,0 (m, 5H, Ar); 6,78, 6,61 (AB, J = 3,8 Hz, Thiophen-H); 6,30 (q, 1H, J = 0,8 Hz); 3,81 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ); 2,41 (d, 3H, J = 0,8 Hz)
17	Schmp.: > 190°C (Zers.) NMR: 7,8 (s, 1H, NH); 7,20-7,04 (m, 5H, Ar); 6,78, 6,68 (AB, J = 3,8 Hz, Thiophen-H); 6,31 (q, 1H, 0,8 Hz); 3,78 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ); 3,08 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ); 2,39 (d, 3H, 0,8 Hz)

P a t e n t a n s p r ü c h e

## 1. Heterocyclische Verbindungen der Formel I:



worin

einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für einen mono- oder bicyclischen aromatischen heterocyclischen Rest, der mindestens ein Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatom aufweist und der gegebenenfalls mit einem Phenyl- oder Naphthylrest kondensiert und gegebenenfalls durch Halogen,  $CF_3$ , Alkyl oder Alkoxy substituiert ist, steht,

der zweite der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für ein Wasserstoffatom, einen Arylrest, der gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweist, die unter Halogen, Pseudohalogen,  $CF_3$ ,  $NO_2$ , OH, Alkoxy,  $OCF_3$ , Alkyl und Aryloxy ausgewählt sind, oder einen mono- oder bicyclischen aromatischen heterocyclischen Rest, der mindestens ein Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatom aufweist und der gegebenenfalls mit einem Phenyl- oder Naphthylrest kondensiert und gegebenenfalls durch Halogen,  $CF_3$ , Alkyl oder Alkoxy substituiert ist, steht und

der dritte der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für H, CHO,  $CO_2H$ , COOAlkyl, COSAlkyl,  $COCO_2H$ ,  $COCO_2Alkyl$  oder A - Y steht,

A für  $C_1$ - $C_8$ -Alkylen oder  $C_2$ - $C_8$ -Alkenylen steht,

Y für  $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{SO}_3\text{H}$ ,  $\text{OPO}(\text{OH})_2$ ,  $\text{OP}(\text{OH})_2$ , eine Gruppe, die ein Säureequivalent darstellt,  $\text{COO-Alkyl}$ ,  $\text{SO}_2\text{OAlkyl}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{OH}$  oder  $\text{CONR}^8\text{R}^9$  steht,

5  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^9$ , die gleich oder verschieden sein können, für  $\text{H}$ ,  $\text{Alkyl}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{Acyl}$ ,  $\text{SO}_2\text{Alkyl}$ , oder  $\text{SO}_2\text{Phenyl}$  stehen, wobei der Alkylrest der Sulfonylgruppe gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome und der Arylrest gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogen-,  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ - oder  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkoxy}$ reste substituiert ist,

15  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$ , die gleich oder verschieden sein können, für  $\text{H}$  oder  $\text{Alkyl}$  stehen oder zwei dieser Reste für eine chemische Bindung zwischen den beiden Ringatomen, an die sie gebunden sind, stehen und die beiden anderen die angegebenen Bedeutungen besitzen, oder  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für eine Carbonylgruppe stehen,

20 X für  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$ ,  $\text{SO}_2$  oder  $\text{NR}^{10}$  steht, wobei  $\text{R}^{10}$  für  $\text{H}$ ,  $\text{Alkyl}$  oder  $\text{Aryl}$ , das gegebenenfalls durch Halogen,  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$  oder  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkoxy}$  substituiert ist, steht.

25 B für  $\text{CH}_2$  oder  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  steht, und

a für 0, 1 oder 2 steht, und

30 deren optische Isomere, Salze und Ester.

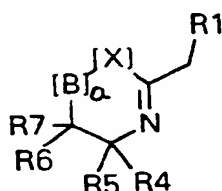
2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin einer oder zwei der Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen, heterocyclischen Rest stehen, der, wie in Anspruch 1 definiert, gegebenenfalls  
35 substituiert und kondensiert ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, wobei es sich bei dem heterocyclischen Rest um einen gegebenenfalls substituierten Thiophen-, Pyrrol-, Imidazol-, Thiazol-, Thiadiazol-, Furan-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyridin-,  
5 Pyrimidin-, Benzofuran- oder Chinolinrest handelt.
4. Verbindungen nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem heterocyclischen Rest um einen Thiophen-, halogensubstituierten Thiophen-, Furan-, Pyridin-,  
10 Benzofuran- oder Chinolinrest handelt.
5. Verbindungen nach Anspruch 3 oder 4, wobei einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für den erwähnten heterocyclischen Rest steht und der zweite für Phenyl, durch ein bis drei Halogenatome oder  $CF_3$  substituiertes Phenyl, Thienyl oder  
15 halogensubstituiertes Thienyl steht.
6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 2 bis 5, wobei der dritte der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für A - Y steht.  
20
7. Verbindungen nach Anspruch 6, wobei A für  $C_1$ - $C_8$ -Alkylen steht und Y für  $CO_2H$ ,  $COOC_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $SO_3H$ ,  $SO_3C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $CONR^8R^9$ ,  $COCO_2H$  oder  $COCO_2C_1$ - $C_8$ -Alkyl steht und  $R^8$  und  $R^9$  unabhängig voneinander für H,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl,  $SO_2$ Alkyl oder  
25  $SO_2$ Phenyl stehen, wobei der Alkylrest der Sulfonylgruppe gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogenatome und der Arylrest gegebenenfalls durch ein oder mehrere Halogen-,  $C_1$ - $C_8$ -Alkyl- oder  $C_1$ - $C_8$ -Alkoxyreste substituiert ist.
- 30 8. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, gegebenenfalls in Kombination mit pharmazeutisch verträglichen Träger- und/oder Zusatzstoffen.
- 35 9. Verwendung wenigstens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines pharmazeutischen

Mittels zur Prävention von allergisch induzierten Erkrankungen oder zur Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

- 5 10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man
- eine Verbindung der allgemeinen Formel II:

10

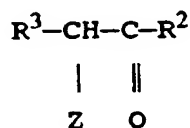


15

II

20

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III:

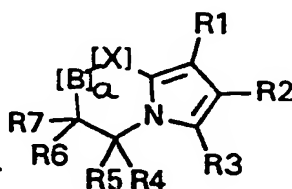


III

25

wobei in den obigen Formeln zwei der Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und der dritte für ein Wasserstoffatom steht und Z für Cl oder Br steht, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel Ia:

30



Ia

35

worin  $R^1$  bis  $R^7$ , B, a und X die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt und

gewünschtenfalls in die erhaltene Verbindung,  
gegebenenfalls in einer Mehrstufenreaktion, einen Rest einführt, welcher der Bedeutung des dritten der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  entspricht.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, worin der dritte der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOAlkyl}$  oder  $\text{COCO}_2\text{H}$  steht, eine Verbindung der in Anspruch 10 definierten Formel Ia

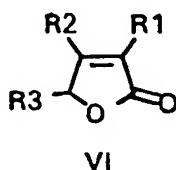
a) mit Oxalylchlorid zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, in der einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $\text{COCO}_2\text{H}$  steht, und gewünschtenfalls diese Verbindung mit einem Reagens behandelt, das zur Reduktion der Ketogruppe der Ketocarbonsäure zu einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe geeignet ist, so daß man eine Verbindung der Formel I erhält, in der einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  steht,

b) mit einem Diazoessigsäurealkylester zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, in der einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $\text{CH}_2\text{COO-Alkyl}$  steht, und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung einer Esterspaltung unterwirft, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  steht, oder

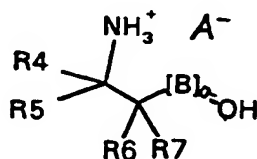
c) mit Chloral zu einer Verbindung der Formel I umgesetzt, in der einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CCl}_3$  steht, und die erhaltene Verbindung in ein aktiviertes Derivat überführt und dieses mit

Dithionit zu einer Verbindung der Formel I reduziert, in der einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  für  $\text{CH}_2\text{COOH}$  steht.

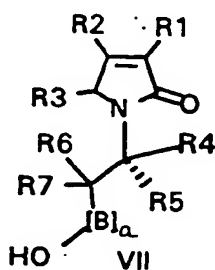
- 5 12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I", worin X für O oder S steht, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel VI:



15 worin  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel



25 worin  $A^-$  für ein Anion steht, B, a und  $R^4$  bis  $R^7$  die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der Formel VII:

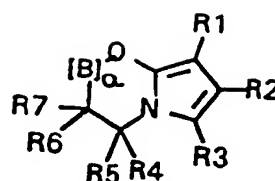


umsetzt und die Verbindung der Formel VII zu einer



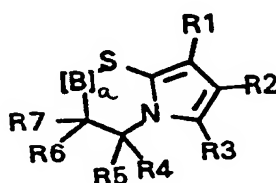
39

Verbindung der Formel



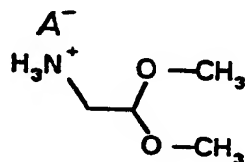
cyclisiert, vorzugsweise mit Hilfe von Polyphosphorsäure,  
oder

eine Verbindung der Formel VII in Anwesenheit von  
Phosphorpentasulfid zu einer Verbindung der Formel

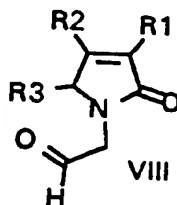


cyclisiert.

13. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I',  
dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der in  
Anspruch 12 definierten Formel VI mit einer Verbindung der  
Formel



worin A<sup>-</sup> für ein Anion steht, zu einer Verbindung der  
Formel VIII

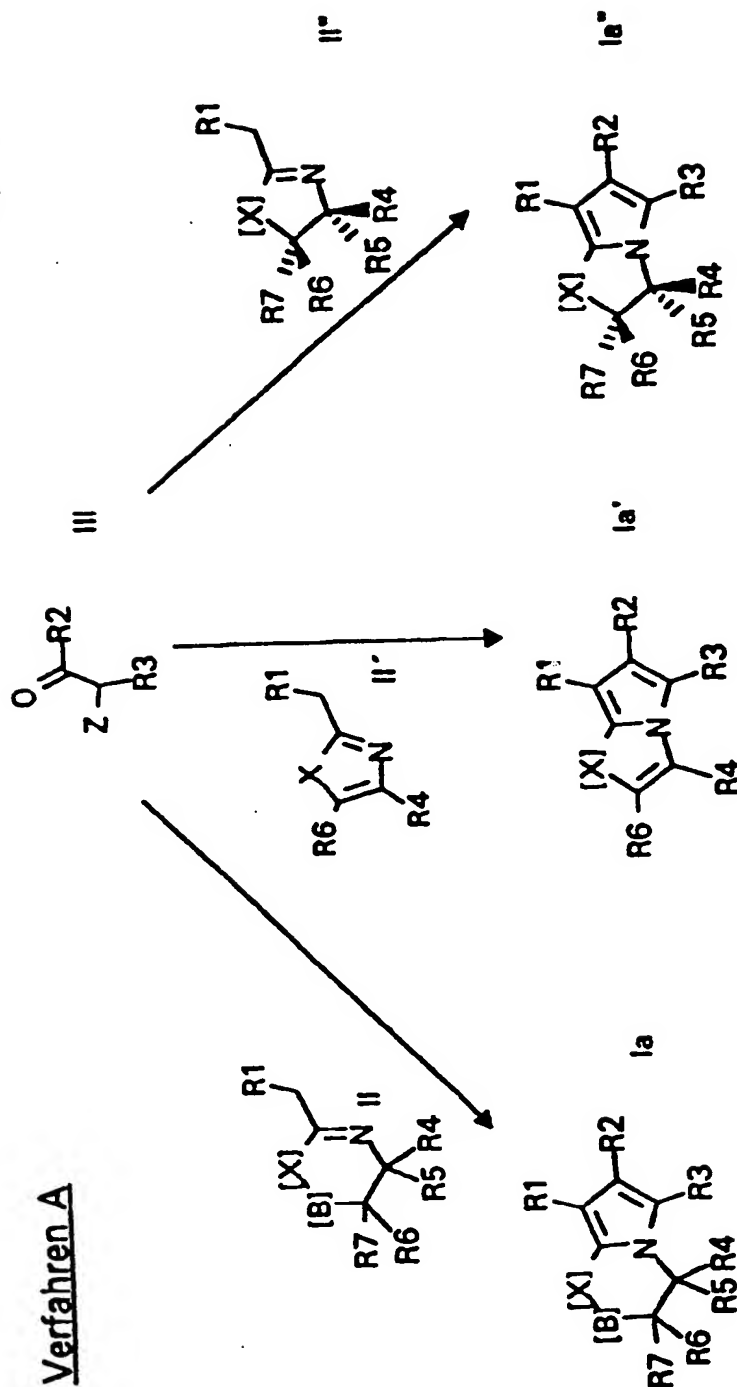


umsetzt und

- 5 a) eine Verbindung der Formel VIII zu einer Verbindung der Formel I', worin X für O steht, cyclisiert, vorzugsweise mit Hilfe von Polyphosphorsäure (PPA), oder
- 10 b) eine Verbindung der Formel VIII mit Phosphorpentasulfid zu einer Verbindung der Formel I', worin X für S steht, cyclisiert, oder
- 15 c) eine Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel  $R^{10}-NH_3^+A^-$  zu einer Verbindung der Formel I', worin X für  $N-R^{10}$  steht, cyclisiert.

1/9

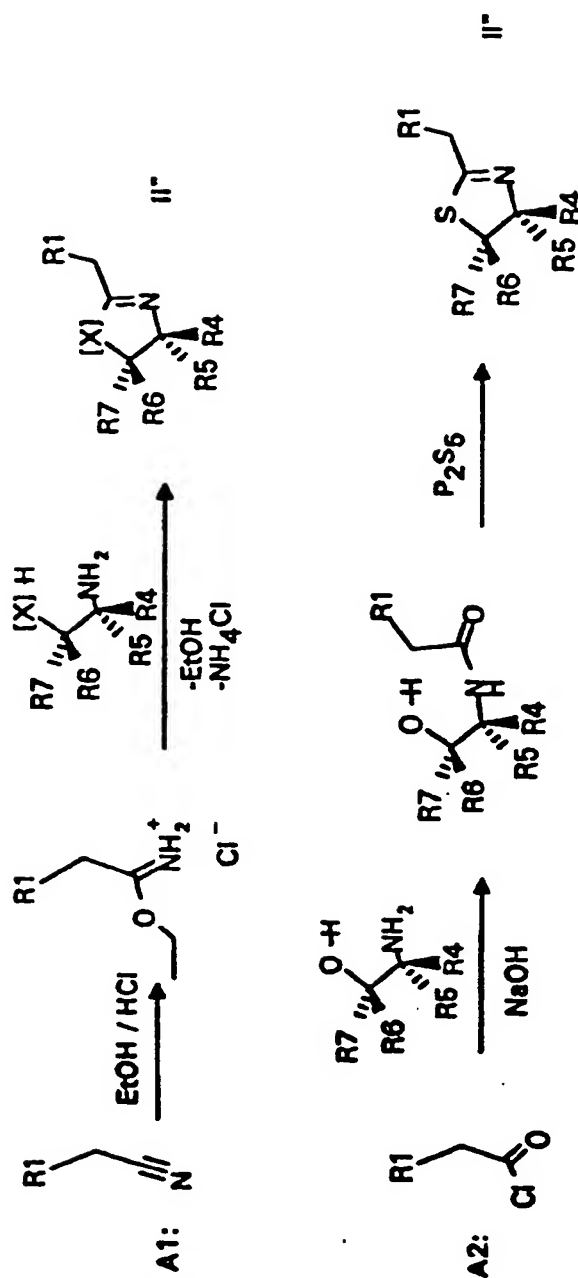
Fig. 1a



ERSATZBLATT (REGEL 26)

2/9

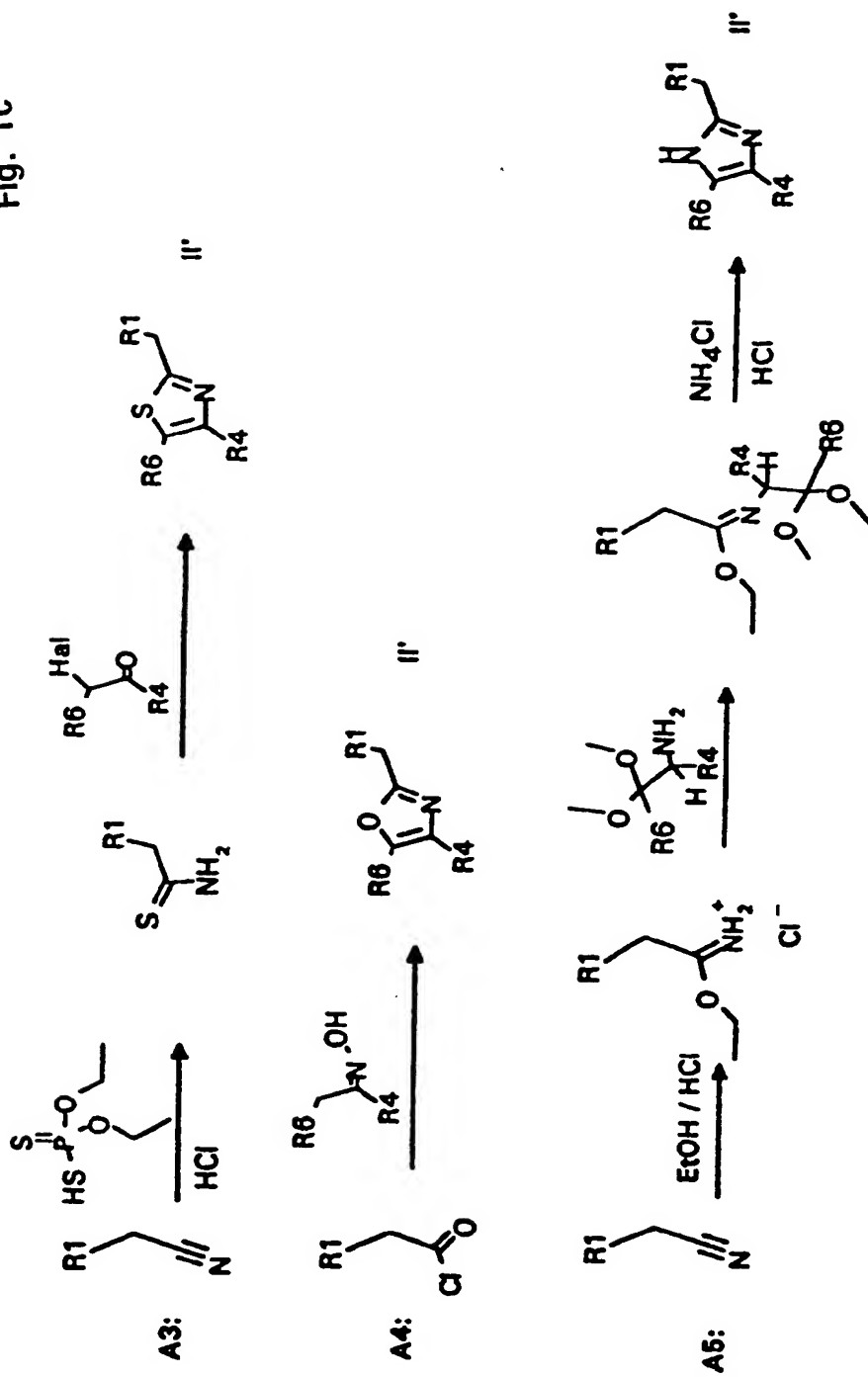
Fig. 1b



ERSATZBLATT (REGEL 26)

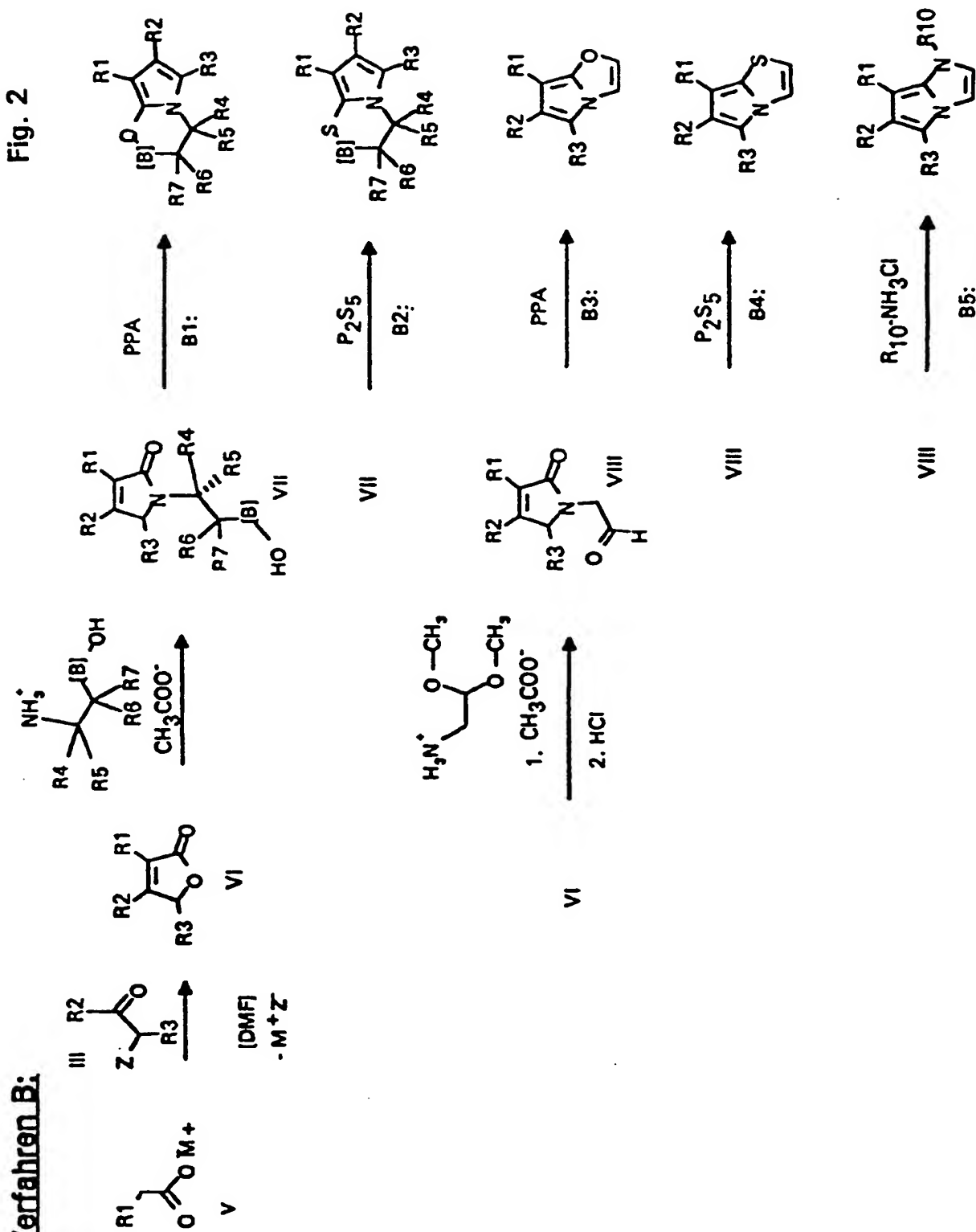
3/9

Fig. 1c



ERSATZBLATT (REGEL 26)

4/9

**Verfahren B:**

ERSATZBLATT (REGEL 26)

5/9

Fig. 3a

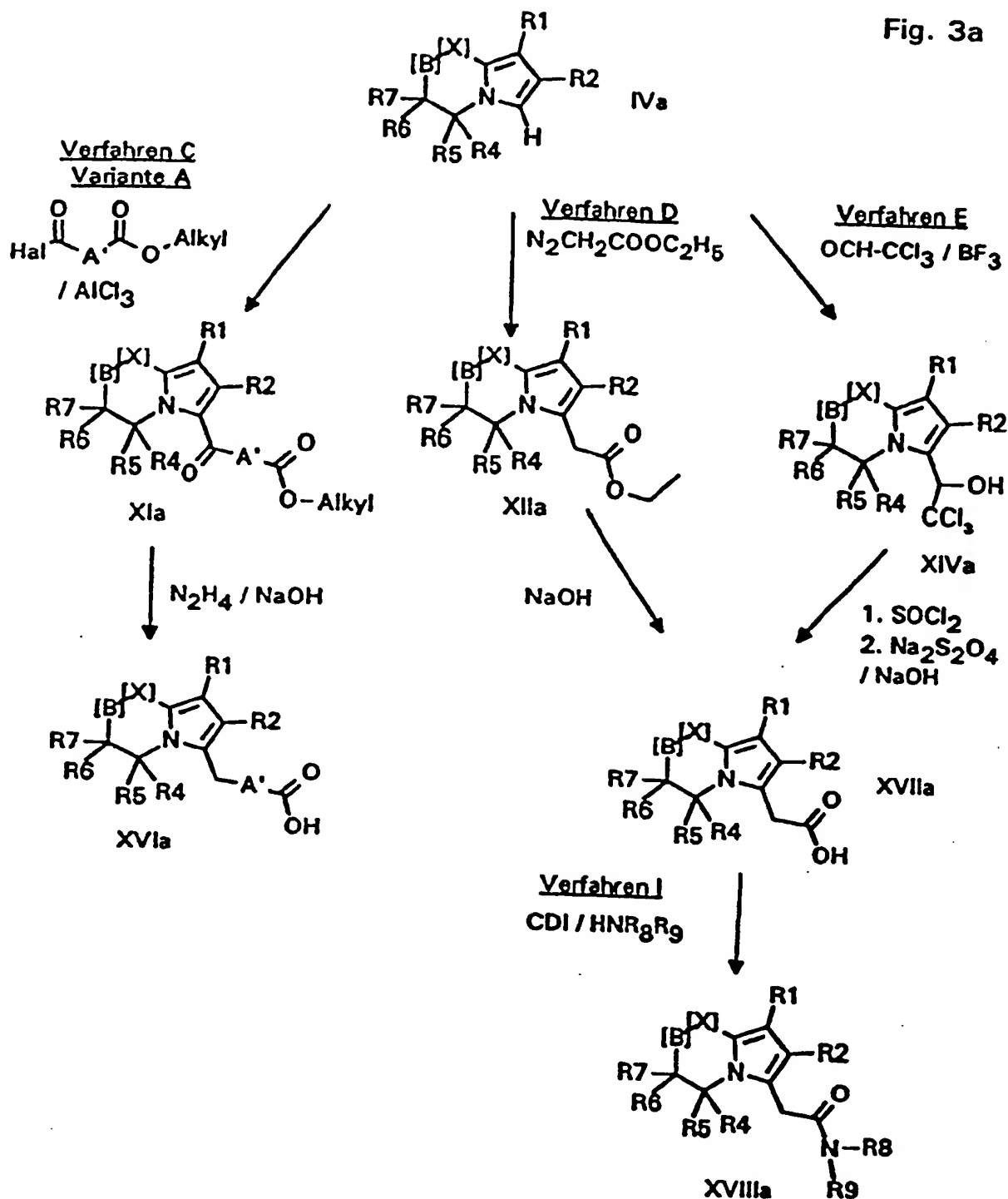
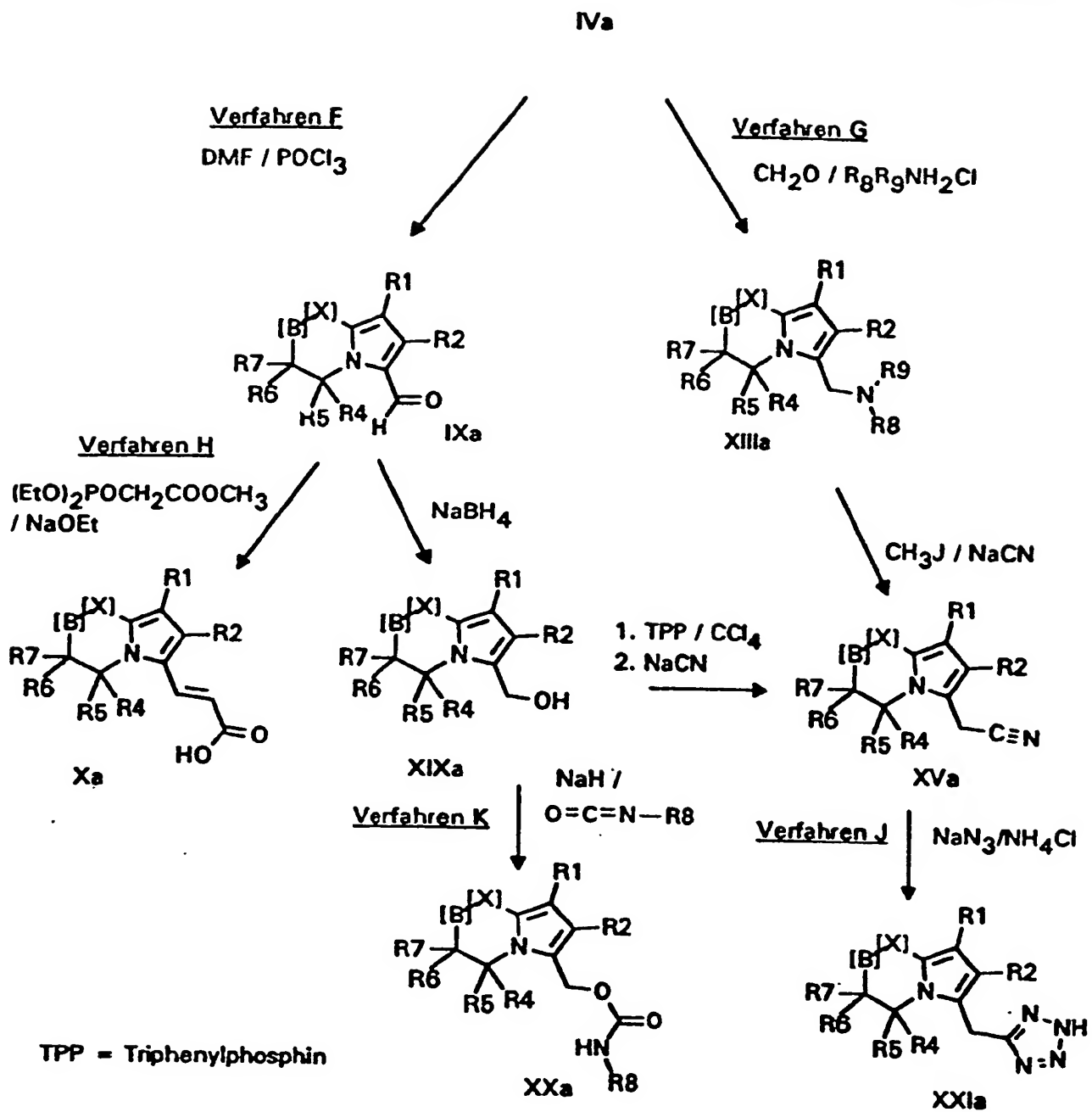


Fig. 3b





7/9

Fig. 4

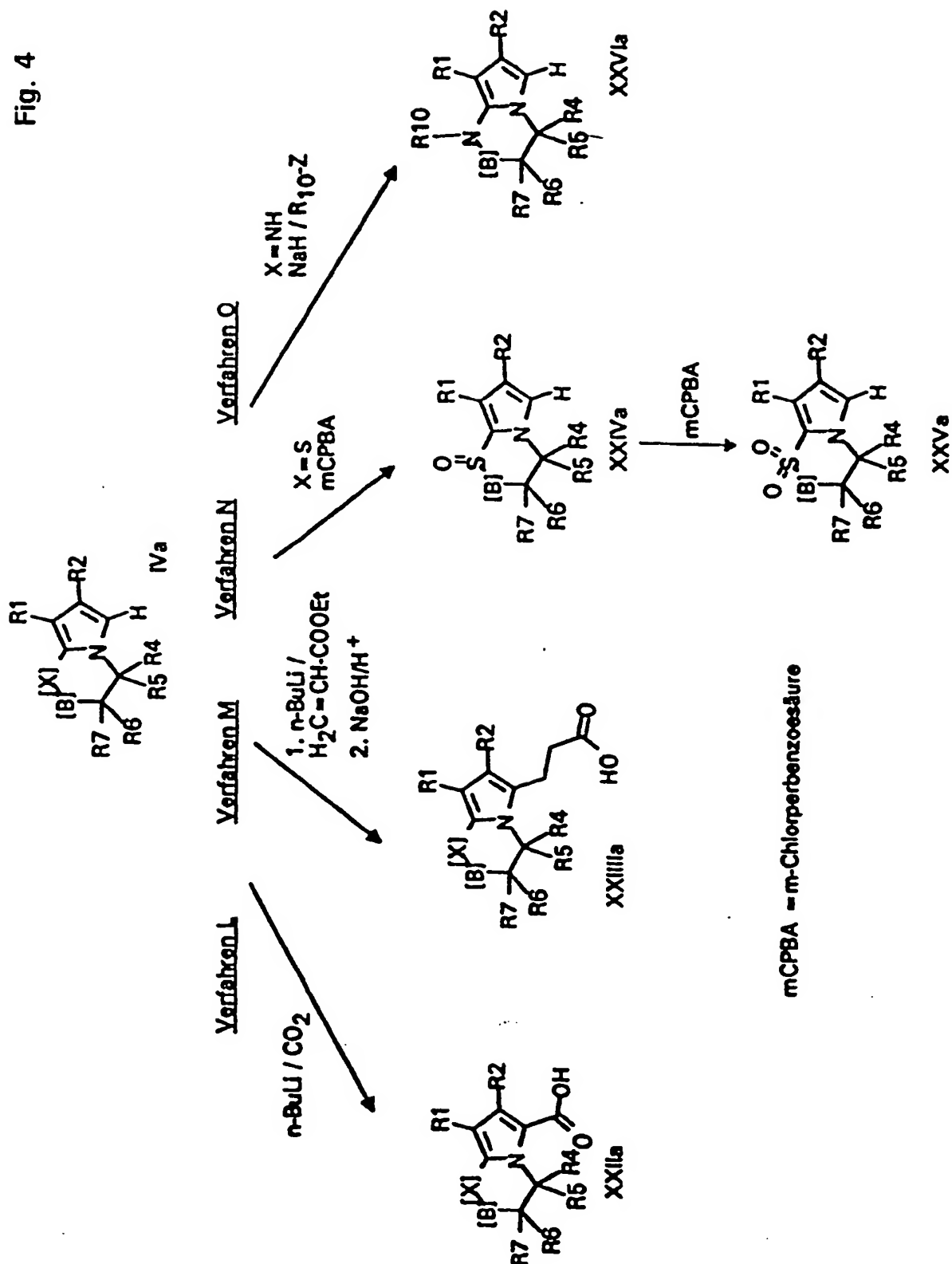
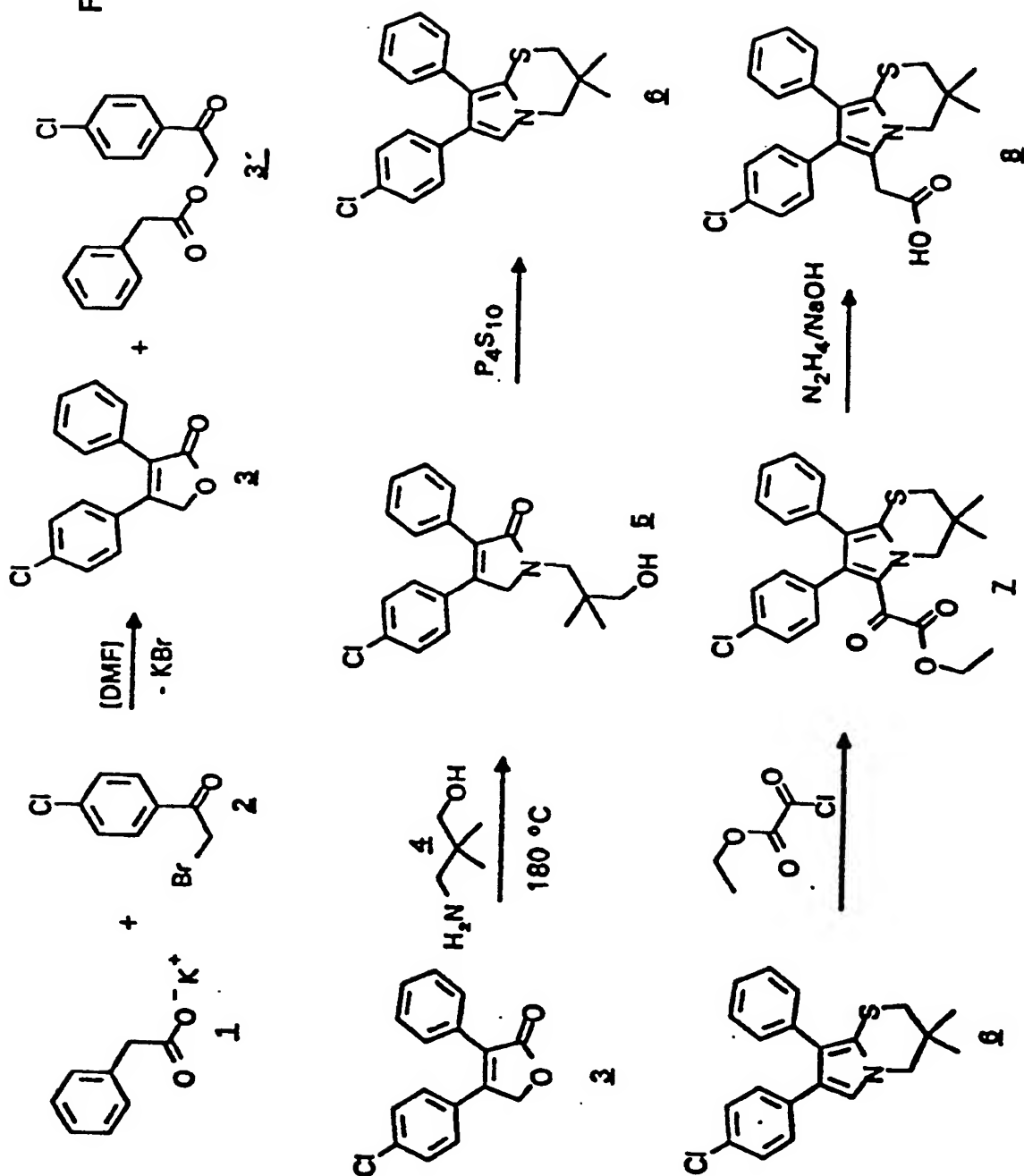


Fig. 5a

8/9



ERSATZBLATT (REGEL 26)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 95/02077

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D487/04 A61K31/40 A61K31/425 C07D517/04 C07D471/04  
C07D498/04 C07F9/6561 //(C07D487/04, 209:00, 209:00),  
(C07D517/04, 277:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 147 317 (RHÔNE-POULENC) 3 July 1985 siehe Seite 37, Zeile 14 - Seite 38, Zeile 3; Seite 39, Zeile 15 - Zeile 39; Anspruch 2, XV ---	1
X	EP,A,0 118 321 (RHÔNE - POULENC) 12 September 1984 see claims 1,D ---	1
A	EP,A,0 397 175 (MERCKLE) 14 November 1990 cited in the application see page 12, line 59 - page 13, line 6; claim 1 -----	1,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 September 1995

Date of mailing of the international search report

22-09-1995

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 JJ Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/02077

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-147317	03-07-85	FR-A- 2557111	28-06-85
		AU-B- 573666	16-06-88
		AU-A- 3696084	04-07-85
		CA-A- 1250286	21-02-89
		JP-A- 60172977	06-09-85
		SU-A- 1436883	07-11-88
		SU-A- 1440349	23-11-88
		US-A- 4684658	04-08-87
EP-A-118321	12-09-84	FR-A- 2539417	20-07-84
		AU-B- 562832	18-06-87
		AU-B- 2320184	19-07-84
		AU-B- 562833	18-06-87
		AU-B- 2320384	19-07-84
		CA-A- 1222514	02-06-87
		CA-A- 1221366	05-05-87
		EP-A, B 0124384	07-11-84
		JP-C- 1859101	27-07-94
		JP-A- 59134797	02-08-84
		SU-A- 1297730	15-03-87
		SU-A- 1251805	15-08-86
		SU-A- 1251808	15-08-86
		SU-A- 1277899	15-12-86
		SU-A- 1277900	15-12-86
		SU-A- 1282818	07-01-87
		SU-A- 1282819	07-01-87
		US-A- 4546100	08-10-85
		US-A- 4539400	03-09-85
		US-A- 4584297	22-04-86
EP-A-397175	14-11-90	DE-A- 3915450	15-11-90
		AU-B- 637098	20-05-93
		AU-A- 5480090	15-11-90
		CA-A- 2016501	11-11-90
		DE-D- 59003753	20-01-94
		ES-T- 2062160	16-12-94
		JP-A- 3005455	11-01-91
		NO-B- 174892	18-04-94
		US-A- 5260451	09-11-93

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02077

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D487/04 A61K31/40 A61K31/425 C07D517/04 C07D471/04  
 C07D498/04 C07F9/6561 //(C07D487/04, 209:00, 209:00),  
 (C07D517/04, 277:00, 209:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 147 317 (RHÔNE-POULENC) 3.Juli 1985 siehe Seite 37, Zeile 14 - Seite 38, Zeile 3; Seite 39, Zeile 15 - Zeile 39; Anspruch 2, XV	1
X	EP,A,0 118 321 (RHÔNE - POULENC) 12.September 1984 siehe Ansprüche 1,D	1
A	EP,A,0 397 175 (MERCKLE) 14.November 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 12, Zeile 59 - Seite 13, Zeile 6; Anspruch 1	1,8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12.September 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

22-09-1995

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. ( + 31-70 ) 340-2040, Tlx. 31 651 epo nl,  
 Fax ( + 31-70 ) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02077

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-147317	03-07-85	FR-A- 2557111	28-06-85
		AU-B- 573666	16-06-88
		AU-A- 3696084	04-07-85
		CA-A- 1250286	21-02-89
		JP-A- 60172977	06-09-85
		SU-A- 1436883	07-11-88
		SU-A- 1440349	23-11-88
		US-A- 4684658	04-08-87
EP-A-118321	12-09-84	FR-A- 2539417	20-07-84
		AU-B- 562832	18-06-87
		AU-B- 2320184	19-07-84
		AU-B- 562833	18-06-87
		AU-B- 2320384	19-07-84
		CA-A- 1222514	02-06-87
		CA-A- 1221366	05-05-87
		EP-A, B 0124384	07-11-84
		JP-C- 1859101	27-07-94
		JP-A- 59134797	02-08-84
		SU-A- 1297730	15-03-87
		SU-A- 1251805	15-08-86
		SU-A- 1251808	15-08-86
		SU-A- 1277899	15-12-86
		SU-A- 1277900	15-12-86
		SU-A- 1282818	07-01-87
		SU-A- 1282819	07-01-87
		US-A- 4546100	08-10-85
		US-A- 4539400	03-09-85
		US-A- 4584297	22-04-86
EP-A-397175	14-11-90	DE-A- 3915450	15-11-90
		AU-B- 637098	20-05-93
		AU-A- 5480090	15-11-90
		CA-A- 2016501	11-11-90
		DE-D- 59003753	20-01-94
		ES-T- 2062160	16-12-94
		JP-A- 3005455	11-01-91
		NO-B- 174892	18-04-94
		US-A- 5260451	09-11-93

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**